

肿瘤究竟是一种什么疾病? 每当被问到这个问题, 中国科学院杭州医学研究所(以下简称杭州医学所)、浙江省肿瘤医院教授胡海除了告诉大家肿瘤本质上是一种基因病, 也不忘强调肿瘤还是一种代谢病。因为任何肿瘤想要真正生长、转移扩散, 都需要代谢的配合, 为它们提供物质和能量。

最近, 胡海团队联合多家单位的科研人员发现, 乳腺癌细胞竟能利用一种常见的代谢物质——精氨酸, 上演一场堪比谍战大片的“策反行动”, 让原本协助剿灭癌细胞的免疫“部队”发生哗变。相关研究论文发表于《癌细胞》。

“双面特工”

精氨酸是一种可以从多方面影响癌细胞和免疫细胞的关键代谢物。在二者的对抗战中, 精氨酸被视为“战略资源”。一方面, 癌细胞可以利用精氨酸进行蛋白质合成, 让自己不断生长增殖; 另一方面, 精氨酸也可以帮助抗肿瘤的主力——T 淋巴细胞增强抗癌潜力。可见, 在这场肿瘤战争中, 精氨酸就是一个“双面特工”。

但目前关于精氨酸的认知主要来自实验室证据, 那其在人体中是怎样的呢?

近年来, 胡海团队在临床样本分析时有了些重要发现。他们检测 608 名乳腺癌患者血清的氨基酸水平后发现, 晚期乳腺癌患者的精氨酸水平显著升高, 并且精氨酸水平与肿瘤分期高度正相关。

对乳腺癌的单细胞测序分析显示, 精氨酸生物合成的关键酶 ASS1 表达主要定位于肿瘤细胞, 其在晚期肿瘤组织中异常高表达。这说明, 癌细胞是肿瘤微环境中精氨酸的主要“生产基地”。

可问题来了。“虽然癌细胞生产了

乳腺癌组织的“无间道”

● 本报记者 胡珉琦

大量精氨酸, 我们看到它消耗的精氨酸却很少, 这跟以往的文献报道不一样。”胡海百思不得其解。

癌细胞不要的精氨酸到底去哪儿了? 它干了什么, 才导致患者的肿瘤快速发展? 顺着一连串的科学问题, 胡海团队完整破解了一场肿瘤组织的“阴谋”。

代谢“阴谋”

已有研究表明, 巨噬细胞是一类非常独特的免疫细胞, 在不同情况下可以分化为抗肿瘤 (M1 样) 或促肿瘤 (M2 样) 两种截然不同的表型。而精氨酸就可以“驯化”巨噬细胞向“坏”的方向发展来帮助肿瘤。

不过, 此次研究发现, 巨噬细胞本身几乎没有生产精氨酸的能力, 正是它们消耗了大部分癌细胞生产的精氨酸, 目的是“策反”免疫细胞“倒戈”。

而在这场“暗战”中, 精氨酸还不是最直接的致命武器。

在巨噬细胞内部, 摄取的精氨酸被精氨酸酶代谢, 这个过程强烈驱动了多胺生物合成通路, 导致细胞内多胺水平升高, 进而成功激活了关键的核受体 PPAR γ 。这个被“解除封印”的基因立即启动, 将巨噬细胞改造成 M2 样“叛徒”。

不仅如此, 这些“叛徒”继续和激活的 PPAR γ 沆瀣一气, 释放出 PD-L1、IL10、TGFB1 等免疫抑制剂, 让抗癌主力 CD8⁺T 淋巴细胞失效。

这场有关免疫逃逸的“无间道”大戏就发生在肿瘤微环境中。

胡海告诉记者, 肿瘤不是孤立的, 而是存在于一个复杂的“生态系统”中。“本质上说, 肿瘤的生物行为都是由肿瘤细胞驱动的, 特别是各种各样的基因突变、甲基化等, 但肿瘤最终能否真正表现出恶性行为, 比如增殖、转移、侵袭、耐药等, 取决于它和微环境之间博弈的结果。”

肿瘤微环境包含多种细胞类型, 它们之间存在多种影响肿瘤发展的代谢交互。如果能精准找到主导肿瘤发展的关键代谢途径, 就可以开发靶向治疗策略。这是胡海团队坚持肿瘤代谢研究的初衷。

目前, 团队已从精氨酸代谢机制中找到了抑制乳腺癌生长的新思路。无论是敲低 PPAR γ 转录激活所需的胸腺嘧啶 DNA 糖基化酶 (TDG), 还是使用抑制剂靶向细胞内的精氨酸-多胺代谢轴, 都能最终通过调节免疫系统抑制肿瘤生长。

团队在动物模型实验中发现, 最近美国食品药品监督管理局批准的一种可部分抑制脑胶质瘤进展的药物, 能对阻断肿瘤细胞-巨噬细胞之间的精氨酸代谢起积极作用, 再联合免疫治疗, 有望成为治疗乳腺癌的新策略。

胡海透露: “未来我们还要找到符合这一治疗策略的生物标志物, 比如肿瘤合成精氨酸的关键酶 ASS1, 从而将这一治疗方案对应真正适用的人群, 实现肿瘤的精准治疗。”

从实验室到临床

已有文献曾提出, 精氨酸也可以支

持 T 细胞的抗肿瘤功能, 这一作用为何消失了? 胡海团队通过整合小鼠实验模型与临床肿瘤样本分析找到了答案。

当小鼠免疫系统正常时, 补充精氨酸会促进肿瘤发展; 而在巨噬细胞或 T 细胞缺陷的免疫缺陷模型中, 即使补充精氨酸, 小鼠的乳腺癌生长也没有显著变化。最终, 科研人员在进一步对临床病人的数据分析中确认, 巨噬细胞在利用精氨酸方面的竞争力比 T 细胞强, 使得精氨酸促癌作用占据了主导地位。

不难看出, 已有的精氨酸基础研究报道与临床观察分析结果存在差异。对此, 论文共同通讯作者、杭州医学所特聘研究员李洪德解释: “实验室研究更关注精氨酸代谢对某一类细胞功能的影响, 这些结果是重要的, 但相对独立, 缺乏对不同类型细胞间通信的考虑, 而人体真实的肿瘤环境却是复杂的, 因此要从整体、全面的角度分析科学问题, 研究手段和研究模型也要更接近临床的实际情况。”

“从实验室到临床”是医学基础研究的根本要求, 需要相向而行。作为临床-科研复合型的医学工作者, 胡海始终坚持临床工作与基础研究相结合的工作模式。

杭州医学所共有 8 个研究中心, 每个中心都有临床医生参与, 且形成了工作机制, 医生和研究所 PI (学科带头人) 每周都在固定时间去彼此单位“上班”。胡海表示: “只有这样, 才有机会更迅速地将临床问题转化成科学问题, 再找到科学的解决手段回归临床, 形成闭环。”

相关论文信息:

[https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.03.015)

03.015

(上接第 2 版)

通过国家公共卫生服务项目, 基层医疗机构承担起糖尿病、高血压的筛查与管理职责, 目前已管理 3500 万患者, 但仍有 7000 万~8000 万未诊断患者“隐藏”在人群中, 这正是早期筛查的重点。贾伟平推动的基层医生培训项目已初见成效, 海南 275 个乡镇卫生院的医生经培训后, 已能独立完成筛查、诊疗甚至并发症评估, 真正让健康守护“沉下去”。

此外, 充分运用信息化手段, 推动糖尿病教育数字化。例如, 针对 1 万余名血糖不达标的胰岛素注射患者, 开展线

贾伟平:“啤酒肚”藏着慢病的“种子”

上管理项目。患者通过上传血糖数据, 在家属的陪伴下, 借助人工智能语音干预, 最终由医生进行指导。这一项目通过为患者量身定制个性化课程, 显著提高了患者的血糖达标率。

在糖尿病视网膜病变筛查方面, 开发了 DeepDR 系统, 利用人工智能助力基层医生解读眼底片子, 该技术已推广至“一带一路”48 个国家。同时, 建立预警系统, 根据患者风险程度合理安排筛

查间隔, 实现精准防控。此外, 研究人员还在研发应用眼底影像加上指南推介和医生经验的糖尿病诊疗版 ChatGPT, 以提升基层诊疗水平。

贾伟平认为, 主动健康要求人们关注日常生活细节, 管理好睡眠、血压、饮食、血糖、血脂等。例如, 在饮食方面, 改变不良习惯, 先喝汤, 再吃蔬菜, 最后吃荤菜, 从而减少主食摄入, 降低血糖升高风险。然而, 当前社会生活方式存在诸

多不利于健康的因素, 年轻一代多依赖外卖, 饮食重油重糖重盐, 且缺乏运动。

为此, 从社会层面出发, 应加强对餐饮行业盐、油、糖的管控, 改变不良生活方式的大环境。国家层面也应制定相关策略, 加强控油、控盐、控糖工作。

慢病防控是场持久战, 没有捷径可走。贾伟平指出, 只有全社会共同努力, 从个人到社会, 从医疗行业到国家层面, 全方位推进主动健康, 才能真正扼制慢病年轻化, 让更多人在人生的每个阶段都能掌握健康的“主动权”。